

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

おたふくかぜワクチン接種後の有害事象に関する調査

| | | |
|-------|--------|----------------------------|
| 研究分担者 | 大藤 さとこ | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 |
| 研究分担者 | 福島 若葉 | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 |
| 研究協力者 | 加瀬 哲男 | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 |
| 研究協力者 | 近藤 亨子 | 大阪市立大学医学部附属病院運営本部 |
| 共同研究者 | 田中 孝明 | 川崎医科大学総合医療センター小児科 |
| 研究分担者 | 中野 貴司 | 川崎医科大学小児科学 |
| 研究代表者 | 廣田 良夫 | 医療法人相生会臨床疫学研究センター・保健医療経営大学 |

研究要旨

1990年頃にMMRワクチン接種後の無菌性髄膜炎が問題となったことから、1993年にMMRワクチンを用いた定期接種が中止された。その後おたふくかぜ単抗原ワクチンの任意接種が継続され26年が経過したが、近年おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度が減少したといわれている。そこで、企業が医療機関等から収集したおたふくかぜワクチン接種後の有害事象報告およびワクチン出荷数の情報を使用し、1992～2018年度におけるワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度（/10万ドーズ）を検討した。

1992～2018年の27年間に、8,262,121ドーズのおたふくかぜワクチンが出荷され、688人から1,034件の有害事象報告があった。発症頻度（/10万ドーズ）は、全有害事象が8.33、無菌性髄膜炎が4.19、脳炎0.33、ムンプス0.80、ムンプス合併症0.25、その他3.78であり、無菌性髄膜炎が全有害事象の約半数を占めた。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度は、1990年代は10万ドーズあたり10前後を推移していたが、2001年以降、有意に減少していた。1998～2000年の発症頻度（/10万ドーズ）は7.90(95%CI：5.61-10.18)であったが、2001～2003年の発症頻度（/10万ドーズ）は3.91(2.46-5.36)に半減し、直近の2016～18年の発症頻度（/10万ドーズ）は2.78(1.94-3.62)であった。

ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の報告が減少した背景には、無菌性髄膜炎の発症と関連するエコーウイルスの流行が最近落ち着いているため誤分類の影響が少ないこと、2000年にワクチン製造工程でシードウイルスを1代継代したことで副反応が減少した可能性、2008年以降に無菌性髄膜炎の発症が少ない1歳早期での接種が推奨されるようになったこと、など複数の要因が関与した可能性が考えられた。

A. 研究目的

おたふくかぜに関しては、1981年にワクチンが開発され、1989年に小児に対するMMRワクチンを用いた定期接種が始まったが、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の報告が社会問題となり^{1,2)}、1993年にMMRワクチンの使用は中止された。その後おたふくかぜ単抗原ワクチンの任意接種が継続されているが、日本はおたふくかぜワクチンが定期接種となっていない唯一の先進国であり、その接種率は30～40%に留まっており³⁾、おたふくかぜの感受性

者が常に多数存在する状況にある。

一方、おたふくかぜの流行は4～5年おきに繰り返され⁴⁾、おたふくかぜ自然感染後の合併症（無菌性髄膜炎、難聴、精巣炎など）も問題となっている。おたふくかぜ自然感染後の無菌性髄膜炎の発症率は1～10%、難聴の発症率は0.01%～0.5%、精巣炎の発症率は20～40%と報告されている⁵⁾。おたふくかぜワクチンは弱毒生ワクチンであるため、ワクチン接種後に合併症を生じる可能性はあるが、その発症頻度は自然感染後に比べると格段に少ない。ワ

クチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度は0.01～0.1%、難聴の発症頻度は不明であるが、精巣炎の発症はほとんどないと報告されている⁵⁾。

現在、日本で流通しているおたふくかぜワクチンは、鳥居株ワクチン（武田薬品工業）と星野株ワクチン（北里第一三共）の2種類である。近年、おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度が減少したといわれており、星野株ワクチンについてはそれを示す報告が刊行された。1994年以降の星野株ワクチン接種後無菌性髄膜炎について自発報告に基づき検討した報告によると、その発症頻度（/10万ドーズ）は、1994～1998年で10、2003～2009年で5、2010年以降では2.5に減少している⁶⁾。もし、鳥居株ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度も同様に減少しているのであれば、ワクチン接種の推奨にかかる障壁は少なくなり、被接種者も安心して接種をうけることができる。

そこで、本研究では、鳥居株ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度の年次推移を検討することを目的とした。通常、ワクチン接種後に有害事象が確認された場合には、確認者が企業等に自発報告を行うシステムとなっている。本研究では、武田薬品工業株式会社が管理しているワクチン接種後の有害事象に関するデータを使用し、1992～2018年に収集したおたふくかぜワクチン接種後の有害事象について、有害事象別に発症頻度を算出し、年次推移を検討した。特に、おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の年次推移については、無菌性髄膜炎の発症にかかわる各種ウイルス流行との関連や、おたふくかぜワクチンの製造工程の変更、ワクチン接種対象となる推奨年齢の変遷、なども考慮し、検討を加えた。

B. 研究方法

1) 研究デザインおよび使用データベース

本研究は、企業が医療機関等から収集したおたふくかぜワクチン接種後の有害事象のデータを使用した後ろ向き観察研究である。ワクチン接種後に有害事象を認めた場合、診察医が企業に匿名化した患者情報を提供し、企業がその有害事象の発症を把握するとともに、ワクチンとの因果関係について評価するシステムとなっている。ワクチン接種後にワクチンとの因果関係が疑われる有害事象が発生した場合には、企業に報告するように推奨されているが、企業への報告は義務付けられているわけではなく、通

常は担当MRを通じて診察医から報告されている。また、企業では、学会発表や文献などからワクチン接種後の有害事象に関する情報収集を行っており、診察医からの自発報告情報とともに、ワクチン接種後の有害事象として、企業でデータベース化している。

2) 情報収集

本研究では、1992年4月～2018年12月までに、企業が医療機関等から収集したおたふくかぜワクチン（鳥居株）接種後の総ての有害事象報告を解析対象とした。収集した項目は、性別、年齢、ワクチン投与日、併用薬、有害事象名、有害事象発症日、有害事象情報入手日、重篤性、転帰、回復日時、医師による因果関係判定、総合因果関係判定（医師及び企業の因果関係判定により総合的に判断）、などである。

また、おたふくかぜワクチンの接種ドーズ数の情報として、年別のおたふくかぜワクチン（鳥居株）出荷数の情報を得た。日本では、おたふくかぜワクチンは必要時にその都度購入されているため、医療機関における破棄はほとんどないと考えられている。そのため、本研究では、調査期間中の出荷数を、接種数とみなした。

おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度に関する年次推移と背景イベントとの関連を検討するため、調査期間中の各種ウイルス流行に関する情報として、1992年1月～2016年12月におけるエンテロウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルスの分離数に関する情報を、国立感染症研究所の病原微生物検出情報（IASR）から収集した⁷⁾。また、調査期間におけるワクチン製造工程の変更の有無に関する情報を企業から収集した。ワクチン接種対象の変遷については、国立感染症研究所が推奨する予防接種スケジュールを参考とした⁸⁾。

3) 解析

解析では、国際医薬用語集（MedDRA）のSystem Organ Class(SOC：器官別大分類)とPreferred Terms(PT：基本語)に基づく有害事象名で、各有害事象を分類し、その発症件数および発症症例数を集計した。PTに無菌性髄膜炎・髄膜炎・ウイルス性髄膜炎・ムンプス髄膜炎・ウイルス性髄膜脳炎の記載があるものを「無菌性髄膜炎」に分類した。また、PTに脳炎・ウイルス脳炎・脳症・脳

浮腫の記載があるものを「脳炎」に、ムンプス・耳下腺炎・耳下腺腫大の記載があるものを「ムンプス」に、ムンプス精巣炎・精巣炎・精巣腫脹・精巣痛・ムンプス難聴・難聴・急性膀胱炎の記載があるものを「ムンプス合併症」に、それ以外のPTは「その他」に分類した。

全有害事象および上記5項目に分類した各有害事象について、調査期間中の発症頻度（/10万ドーズ）と95%信頼区間、および年度別の発症頻度（/10万ドーズ）と95%信頼区間を集計した。有害事象の発症頻度（/10万ドーズ）は“有害事象を報告した症例数/ワクチン出荷数×100000”で算出し、95%信頼区間（95%CI）は“発症頻度±1.96×SE”で算出した。また、これらの有害事象に関して、ワクチン接種後28日以内の有害事象に限定した解析や、医師による因果関係の判断から因果関係ありの有害事象に限定した解析、総合因果関係判定から因果関係ありの有害事象の限定した解析を実施し、最終的に「総合因果関係判定から因果関係ありの有害事象に限定した解析」を優先し、結果にまとめた。

おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度に関する年次推移とエンテロウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルスの分離数との関連は、Pearsonの積率相関係数およびP値を算出することにより検討した。さらに、ワクチン接種後無菌性髄膜炎の発症頻度および95%信頼区間を3年毎に要約して、有意に減少している時期を特定し、その時期に生じていた背景イベント（各種ウイルス流行、ワクチン製造工程の変更、ワクチン接種対象となる推奨年齢の変遷）について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究で扱う情報は、既に匿名化された既存情報であるため、倫理指針「第3 適用範囲」のウ③に該当し、倫理指針の適用範囲外である。しかし、研究目的で実施するため、本研究の実施に際し、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た（承認番号：4332、承認日：令和元年5月21日）。

C. 研究結果

1992～2018年の27年間に、8,262,121ドーズのおたふくかぜワクチンが出荷され、688人から1,034件の有害事象報告があった（表1）。発症頻度（/10万ドーズ）は、全有害事象が8.33、無菌性髄膜炎が4.19、脳炎0.33、ムンプス0.80、ムンプス合併

症0.25、その他3.78であり、無菌性髄膜炎が全有害事象の約半数を占めた。

図1に、年度別の各有害事象の発症頻度（/10万ドーズ）をまとめた。全有害事象の年度別発症頻度の推移に並行して、無菌性髄膜炎の年度別発症頻度は推移しているように見える。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎は、1992年と1997年にピークを示したが、2000年以降は減少傾向にあり、2010年以降は10万ドーズあたり4を下回っている。

図2に、年度別のワクチン接種後無菌性髄膜炎の発症頻度と各種ウイルス分離数との関連を示した。エンテロウイルス分離数・コクサッキーウイルス分離数・エコーウイルス分離数とワクチン接種後無菌性髄膜炎・発症頻度の相関係数は、それぞれ-0.17（P=0.41）、-0.41（P=0.04）、0.45（P=0.02）であり、エコーウイルス分離数とワクチン接種後無菌性髄膜炎の発症頻度は有意な正の相関を認めた。

表2に、1992～2018年度における3年毎のワクチン接種後無菌性髄膜炎の発症頻度と、背景イベントとの関連を示す。1990年代の発症頻度は10万ドーズあたり10前後を推移していたが、2000年以降に減少している。1998～2000年の発症頻度（/10万ドーズ）は7.90（95%CI：5.61-10.18）であったが、2001～2003年の発症頻度（/10万ドーズ）は3.91（2.46-5.36）に半減し、直近の2016～2018年の発症頻度（/10万ドーズ）は2.78（1.94-3.62）であった。2000年以前の発症頻度（/10万ドーズ）の95%CIの下限値は5.61より大きかったが、2001年以降の発症頻度（/10万ドーズ）の95%CIの上限値は5.36を超えることはなかった。1998～2000年の背景イベントとしては、1998年のエコーウイルスの流行以降、エコーウイルスの流行は落ち着いていること、また2000年にワクチン製造工程でシードウイルスが1代継代されたことが挙げられた。なお、ワクチン接種対象の推奨年齢については、2008年以降、国立感染症研究所や日本小児科学会など諸機関・団体が1歳早期での接種を推奨するようになり、2010年以降のワクチン接種後無菌性髄膜炎の発症頻度は10万ドーズあたり3以下で安定している。

D. 考察

本調査の結果から、2000年以降、鳥居株ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度が有意に減少しており、2010年以降の発症頻度は10万ドーズあた

り3以下で安定していることが明らかとなった。この発症頻度は、星野株ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度と同様の傾向である。いずれのワクチンも、自然感染時の無菌性髄膜炎の発症頻度が1～10%であるのに比べて、ワクチン接種後の発症頻度は約0.003%と格段に低く、添付文書に記載されている頻度よりも低くなっている⁵⁾。報告されていない症例もある可能性は考えられるが、1992年以降同様の手法で継続して実施されている調査であるため減少傾向にあるという解釈は妥当であろう。

減少に起因する背景イベントとしては、エコーウイルスの流行による影響が考えられる。エコーウイルス分離数とワクチン接種後無菌性髄膜炎の発症頻度との関連は中等度の相関を示し、その決定係数からワクチン接種後無菌性髄膜炎の20%はエコーウイルスの流行で説明可能と解釈できる。1991年および1998年にエコーウイルスが流行したが、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度が高い時期と一致している。また、ワクチン接種後に報告された無菌性髄膜炎の症例で髄液のウイルス学的検査が実施されていた症例は一部であり、エコーウイルス感染による無菌性髄膜炎症例が誤分類により含まれた可能性は否定できない。最近ではエコーウイルスの流行が落ち着いているため、誤分類の影響が少なく、ワクチン接種後無菌性髄膜炎の発症頻度の減少に寄与した可能性が考えられる。ワクチン接種による安全性を適切に評価するためにも、ワクチン接種後に生じた無菌性髄膜炎症例について、的確に病原診断を実施することが重要である。

一方、ワクチン接種後無菌性髄膜炎の発症頻度は、2001年以降、有意に減少している。2000年以前の発症頻度(/10万ドーズ)の95%CIの下限値はいずれも5.61より大きかったが、2001年以降の発症頻度(/10万ドーズ)の95%CIの上限値はいずれも5.36を超えることはなかった。この時期は、ワクチンの製造工程でシードウイルスを1代継代した時期と一致している。シードウイルスの継代により、ワクチンの副反応が減少した可能性が考えられる。なお、シードウイルスの継代によりワクチンの副反応が減少したのであれば、暗にワクチンの免疫原性・有効性も同時に減少している可能性が懸念されるかもしれない。しかし、おたふくかぜの流行状況をみても、2001年以降に流行が増加したという事実はない⁵⁾。従って、シードウイルスの継代によりワクチンの副反応が減少し、仮にワクチンの免疫

原性・有効性が同時に減少していたとしても、流行状況に影響するほどではないことが示唆される。

ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度に影響するもう一つの背景イベントとして、ワクチン接種対象の推奨年齢の影響が考えられる。2008年以降、国立感染症研究所や日本小児科学会など諸機関・団体が1歳早期での接種を推奨するようになった⁸⁾。これまでの報告においても、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎は、他の年齢層に比べて、1歳で少ないことが指摘されている^{9,10)}。比較的低年齢でおたふくかぜに罹患した場合、不顕性感染で終わり無菌性髄膜炎に至る頻度が少ないことを指摘した報告もある¹¹⁾。諸機関・団体が推奨した接種年齢の情報が広く知られ、1歳早期での接種が増加したことで、ワクチン接種後無菌性髄膜炎の発症頻度の減少につながった可能性もある。本研究のデータでは、2001年以降から発症頻度がかなり減少していたため、2010年以降にさらに発症頻度が有意に減少したという結果は得られなかったが、2010年以降の発症頻度は10万ドーズあたり3以下で安定している。

本研究には、以下の限界点がある。最も大きな限界点は、自発報告に基づく情報による検討である点が挙げられる。自発報告は、稀な副反応や重篤な副反応の検出には非常に有用であるが、実際に医療現場で副反応と認識された事象の一部しか報告されないこと、またその割合が様々な要因で変動するという報告バイアスの存在が知られている。しかし、前述したように、1992年以降、同様の手法で継続して実施されている調査であるため減少傾向にあるという解釈は妥当であろう。2つ目の限界点として、本調査では、ワクチン接種後無菌性髄膜炎の発症頻度の減少に関わる背景イベントとして、各種ウイルス流行との関連について考察したが、エコーウイルスの流行により無菌性髄膜炎の20%しか説明できず、その他の要因の影響が考えられる。その他の要因として、ワクチン製造工程の変更、ワクチン接種対象となる推奨年齢の変遷についても検討したが、これらと無菌性髄膜炎の発症頻度の減少との関連は、偶然に時期が一致しただけであるかもしれない。また、本調査で検討した要因以外の影響については不明である。しかし、本研究において、おたふくかぜワクチン接種を推奨する際に障壁となるであろうワクチン接種後の無菌性髄膜炎が近年減少しているという事実や現行ワクチンでの発症頻度を示したこと

の意義は大きいと考えている。

E. 結論

2000年以降、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症頻度が有意に減少しており、2010年以降の発症頻度は10万ドーズあたり3以下で安定している。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の報告が減少した背景には、エコーウイルス流行が最近落ち着いているため誤分類の影響が少ないこと、2000年にワクチン製造工程でシードウイルスを1代継代したことで副反応が減少した可能性、2008年以降に無菌性髄膜炎の発症が少ない1歳早期での接種が推奨されるようになったこと、など複数の要因が関与した可能性が考えられた。

参考文献

- 1) Ueda et al.: Aseptic meningitis caused by measles-mumps-rubella vaccine in Japan. *Lancet*; 346(8976):701-702.1995
- 2) Kimura et al: Advers events associated with MMR vaccines in Japan. *Acta Paediatrica Japonica*; 38(3): 205-211.1996
- 3) 国立感染症研究所. 近年における「おたふくかぜワクチン」の接種歴調査の結果について—2015年度感染症流行予測調査より. *IASR* 2016;37:198-199.
- 4) 特集 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)2016年9月現在. *IASR Vol. 37 p.185-186: 2016年10月号*
- 5) 国立感染症研究所. おたふくかぜワクチンに関するファクトシート(平成22年7月7日版).
- 6) 中山哲夫、伊藤尚志. ムンプス星野株ワクチン接種後の副反応. *臨床とウイルス* 2018;46:187-193.
- 7) 国立感染症研究所. *IASR 過去の集計表ウイルス. 過去のウイルス検出状況・集計表(地研からの報告)* <https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/230-iasr-data/5492-iasr-table-v-p.html>
- 8) 国立感染症研究所. 日本の予防接種スケジュール. <https://idsc.niid.go.jp/vaccine/dschedule/Imm08JP.gif>
- 9) Muta et al. Effect of age on the incidence of aseptic meningitis following immunization with monovalent mumps vaccine. *Vaccine*

2015; 33(45): 6049-53.

- 10) Kumihashi et al.: Age-specific incidence of aseptic meningitis following mumps vaccination in 2013-2016: estimation based on the number of reported adverse reactions to immunization in Japan. *The Japanese Journal of Antibiotics* 2018; 71(5): 233-244.
- 11) 庵原俊昭、落合仁. おたふくかぜワクチン: 定期接種化への流れ. *臨床とウイルス* 2014;42:174-182.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. 1992年～2018年度の有害事象報告状況

| | 件数 | 症例数 | 発症頻度 (/10万ドーズ) | (95%信頼区間) |
|----------|-----------|-----|-------------------|-------------|
| ワクチン出荷数 | 8,262,121 | | | |
| 全有害事象報告数 | 1,034 | 688 | 8.33 | (7.71～8.95) |
| 無菌性髄膜炎 | 346 | 346 | 4.19 | (3.75～4.63) |
| 脳炎 | 30 | 27 | 0.33 | (0.20～0.45) |
| ムンプス | 66 | 66 | 0.80 | (0.61～0.99) |
| ムンプス合併症 | 22 | 21 | 0.25 | (0.15～0.36) |
| その他 | 570 | 312 | 3.78 | (3.36～4.20) |

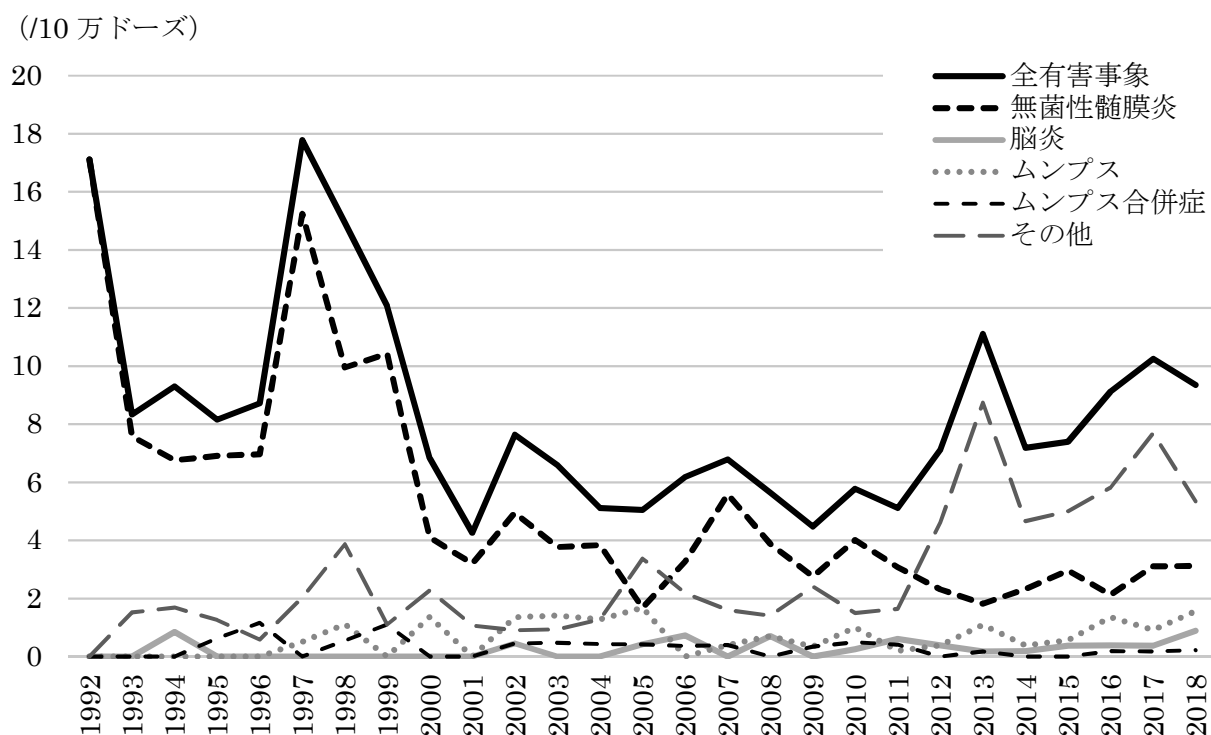


図1. 年度別の各有害事象の発症頻度 (/10万ドーズ)

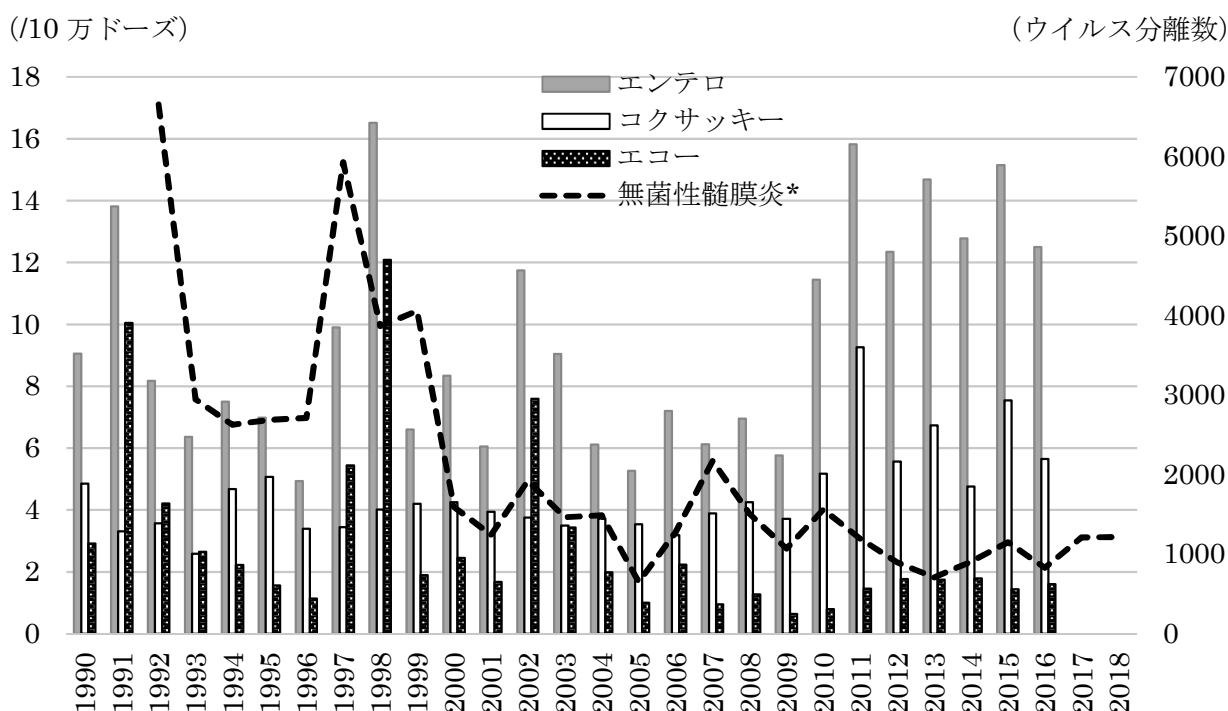


図2. 年次別のワクチン接種後無菌性髄膜炎・発症頻度と各種ウイルス分離数との関連

表2. 1992年～2018年度における3年毎の無菌性髄膜炎発症頻度と、背景イベントとの関連

| 年度 | イベント | ワクチン 出荷数 | 無菌性髄膜炎 報告数 | 発症頻度 (/10万ドーズ) | (95%信頼区 間) |
|-----------|----------------------------|-------------|---------------|-------------------|---------------|
| 1992-1994 | 1991 エコー流行 1993 MMR 中止 | 338,020 | 33 | 9.76 | (6.43～13.09) |
| 1995-1997 | | 528,269 | 53 | 10.03 | (7.33～12.73) |
| 1998-2000 | 1998 エコー流行 2000 シード継代変更 | 582,568 | 46 | 7.90 | (5.61～10.18) |
| 2001-2003 | | 716,556 | 28 | 3.91 | (2.46～5.36) |
| 2004-2006 | | 747,767 | 22 | 2.94 | (1.71～4.17) |
| 2007-2009 | 2008 1歳早期接種推奨 | 824,981 | 33 | 4.00 | (2.64～5.37) |
| 2010-2012 | | 1,408,185 | 43 | 3.05 | (2.14～3.97) |
| 2013-2015 | | 1,604,590 | 38 | 2.37 | (1.62～3.12) |
| 2016-2018 | | 1,511,185 | 42 | 2.78 | (1.94～3.62) |